Università di Verona
Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia
Corso di Endocrinologia e Malattie del Metabolismo
Anno Accademico 2012/2013

Patologia dell'ipofisi anteriore

Prof. Enzo Bonora

11 Aprile 2013

Ipopituitarismo

- Origine ipotalamica
- Origine ipofisaria

IPOPITUITARISMI

Patologia ipotalamica

- Neoplasie (craniofaringioma, germinoma, glioma, meningioma, leucemie, linfomi, metastasi)
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, ecc.)
- Istiocitosi X (istiocitosi a cellule di Langerhans)
- Traumi
- Chirurgia, radioterapia

IPOPITUITARISMI

Patologia ipofisaria

- Adenomi (macroadenomi)
- Altre neoplasie (es. meningiomi, metastasi)
- Malattie granulomatose (sarcoidosi, TBC, ecc.)
- Sezione del peduncolo ipofisario (traumi, ecc.)
- Apoplessia dell'ipofisi (infarto o ischemia)
- Istiocitosi X
- Tesaurismosi (es. emocromatosi)
- Sindrome della sella vuota
- Chirurgia o radioterapia
- Autoimmunità (ipofisite linfocitaria)
- Farmaci
- Congenita

Table 1. Etiology of hypopituitarism in 1034 adult patients

Cause	%
Pituitary tumour	53.9
Craniopharyngioma	12.3
Idiopathic	10.2
CNS tumour	4.4
Empty sella syndrome	4.2
Sheehan's syndrome	3.1
Head trauma	2.4
Hypophysitis	1.6
Surgery other than for pituitary treatment	1.5
Granulomatous diseases	1.3
Irradiation other than for pituitary treatment	1.1
CNS malformation	1.0
Perinatal trauma or infection	0.5
Other	2.5

Apoplessia dell'ipofisi

- necrosi emorragica in un adenoma, terapia anti-coagulante, sanguinamento
- ipopituitarismo transitorio o definitivo
- guarigione spontanea del tumore
- aumento della massa ipofisaria (disturbo visivo, diplopia, cefalea violenta, alterazioni del sensorio)

Sindrome di Sheehan

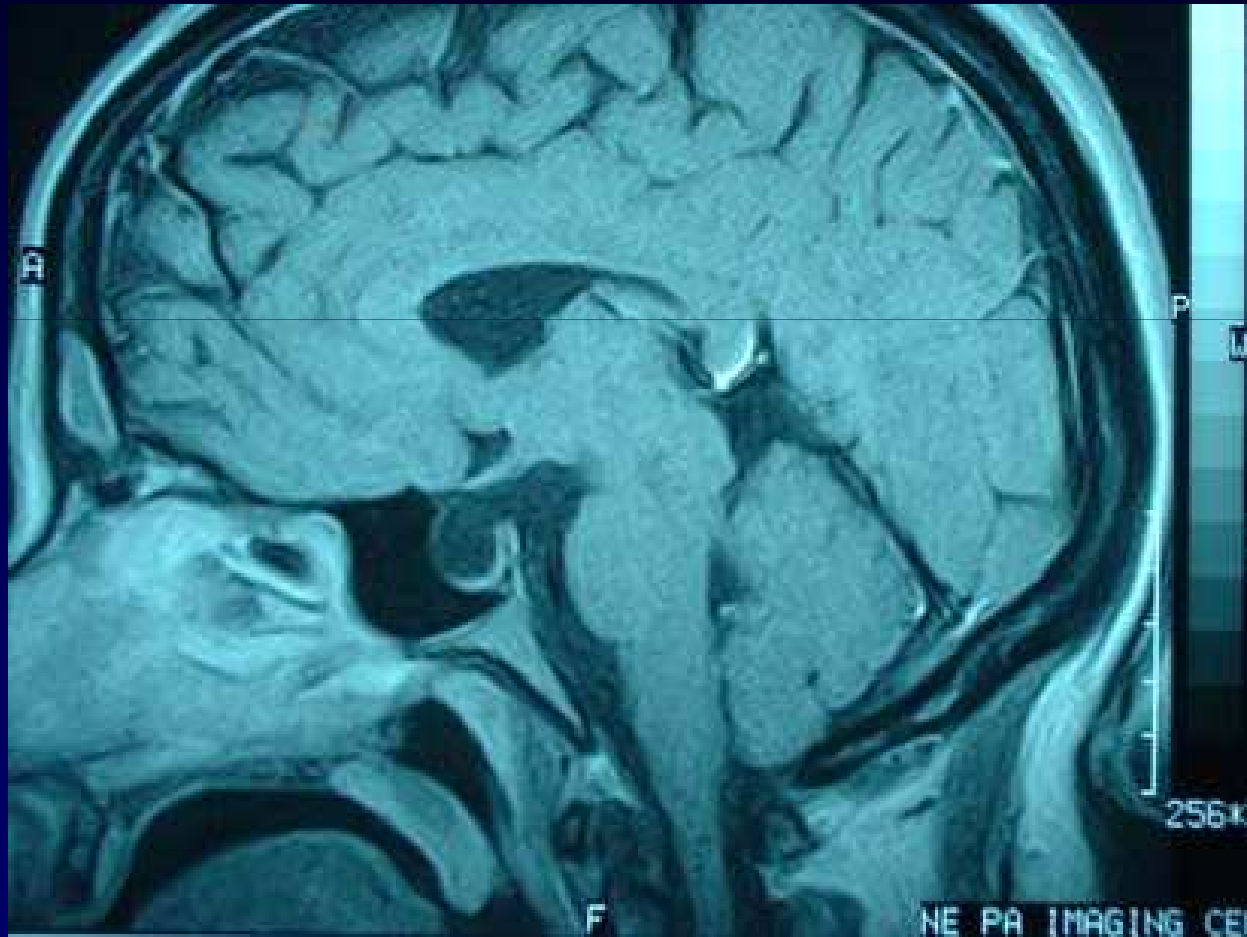
- emorragia post-partum
- insufficiente irrorazione ipofisaria
- mancata montata lattea
- amenorrea

Ipofisite linfocitaria

- soprattutto donne, spesso durante la gravidanza o nel post-partum
- causa autoimmune (spesso associata tiroidite o adrenalite)
- ipopitutarismo
- massa ipofisaria (cefalea, deficit visivo)

Sindrome della sella vuota

- estensione dello spazio subaracnoideo dentro la sella turcica, con allargamento della sella
- appiattimento dell'ipofisi sul pavimento della sella
- difetto congenito oppure acquisito (chirurgia, radioterapia, infarto in un adenoma)
- possibile ipopituitarismo, possibile lieve iperprolattinemia

Sella vuota

Eziologia dell'ipopituitarismo

Difetti ipotalamici congeniti da varie alterazioni genetiche

- Sindrome di Kallmann: ipogonadismo, anosmia, cecità per i colori, sordità, etc…
- Sindrome di Prader-Willi: ipogonadismo, obesità, iperfagia, diabete, ritardo mentale etc…
- Sindrome di Laurence-Moon-Biedl-Bardet: ipogonadismo, ritardo mentale, obesità, sindattilia o polidattilia, cecità, etc…
- Sindrome di Fröhlich: (distrofia adiposo-genitale): ipogonadsmo, iperfagia, obesità, etc…

Sindrome di Prader-Willi

Sindrome di Laurence Biedl Moon Bardet

IPOPITUITARISMI NELL'ADULTO

GLOBALI

Sindrome di Sheehan: necrosi emorragica post-partum; mancata montata lattea, poi amenorrea

Morbo di Simmonds: severo panipopituitarismo da cause diverse con cachessia

Quadri clinici di severità intermedia per causa e durata diverse

PARZIALI da deficit selettivo di:

TSH: ipotiroidismo secondario

ACTH: iposurrenalismo secondario (Addison "bianco")

FSH-LH: ipogonadismo ipogonadotropo con ipotrofia genitale e riduzione caratteri sessuali secondari

GH: scarsi sintomi , tendenza all'ipoglicemia

PRL: assenza di sintomi

ADH: diabete insipido neurogeno (o centrale)

IPOPITUITARISMO NELL'ADULTO

Deficit di GH

- debolezza muscolare
- microsplancnia
- ipoglicemia

Deficit di FSH-LH

- infertilità
- oligomenorrea, amenorrea
- perdita libido
- dispareunia
- impotenza
- ipotrofia mammaria
- ipotrofia testicolare
- riduzione peli e barba
- riduzione masse muscolari
- osteoporosi

Deficit di TSH

- astenia, depressione
- incremento ponderale
- intolleranza al freddo
- stipsi

Deficit di ACTH

- astenia
- anoressia
- pallore
- ipotensione, vertigini
- ipoglicemia, iponatriemia
- dimagrimento
- riduzione dei peli
- riduzione libido

IPOPITUITARISMI NEL BAMBINO

Globale

- Infantilo-nanismo + deficit tiroideo e surrenalico

Parziale

- Nanismo ipofisario (da deficit di GH)
  - nanismo armonico
  - ritardo nella maturazione sessuale
  - bassi valori glicemici a digiuno

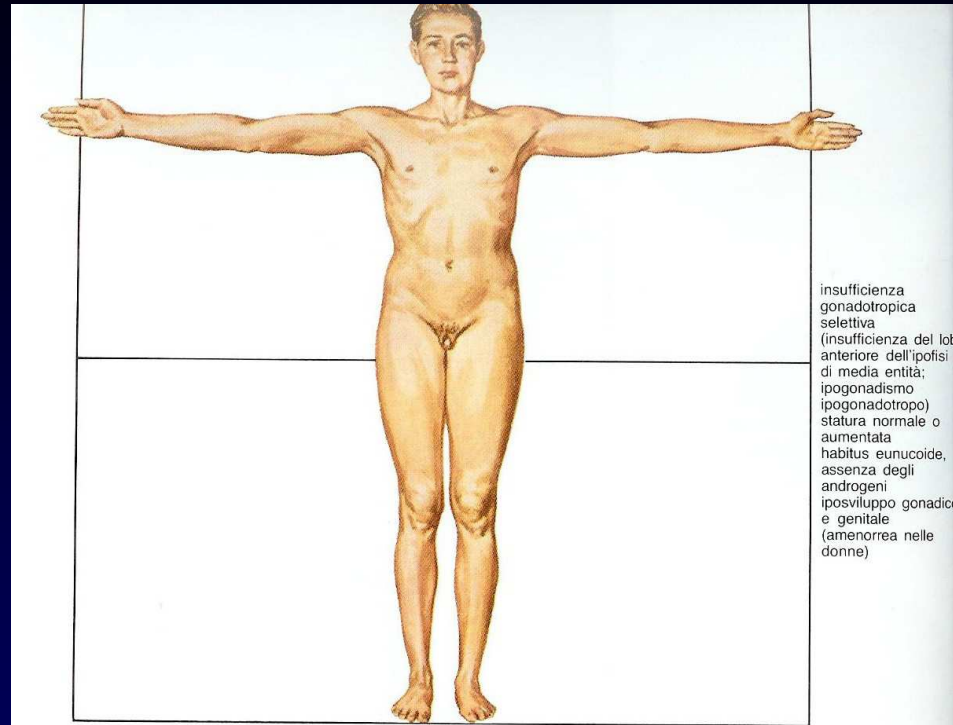
  Varianti: n. di Laron (deficit IGF-1)
  n. di Kowalski (GH biologicamente inattivo)
  n. dei pigmei (deficit recettori IGF-1)

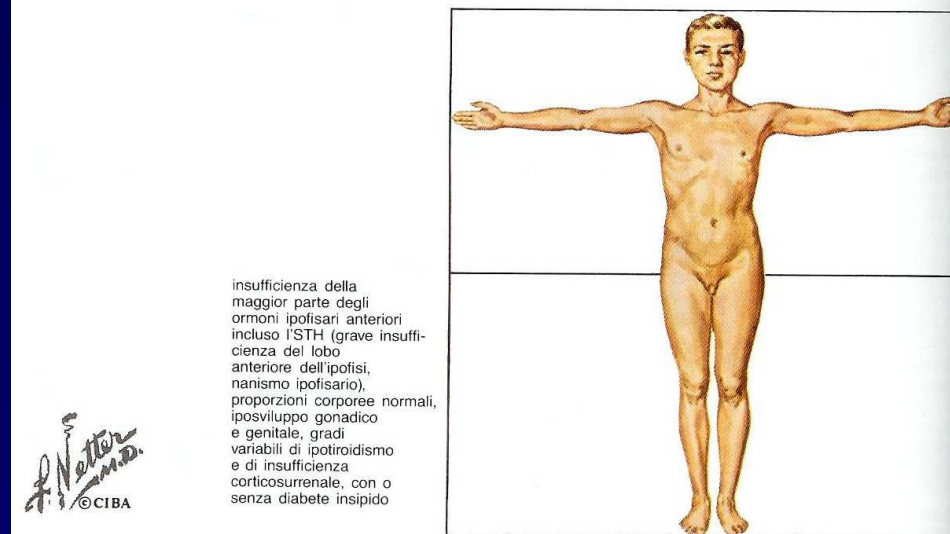
- Eunucoidismo (da deficit di gonadotropine)
  - mancata maturazione sessuale
  - altezza spesso elevata con arti lunghi

- Infantilo-nanismo (da deficit di GH + gonadotropine)

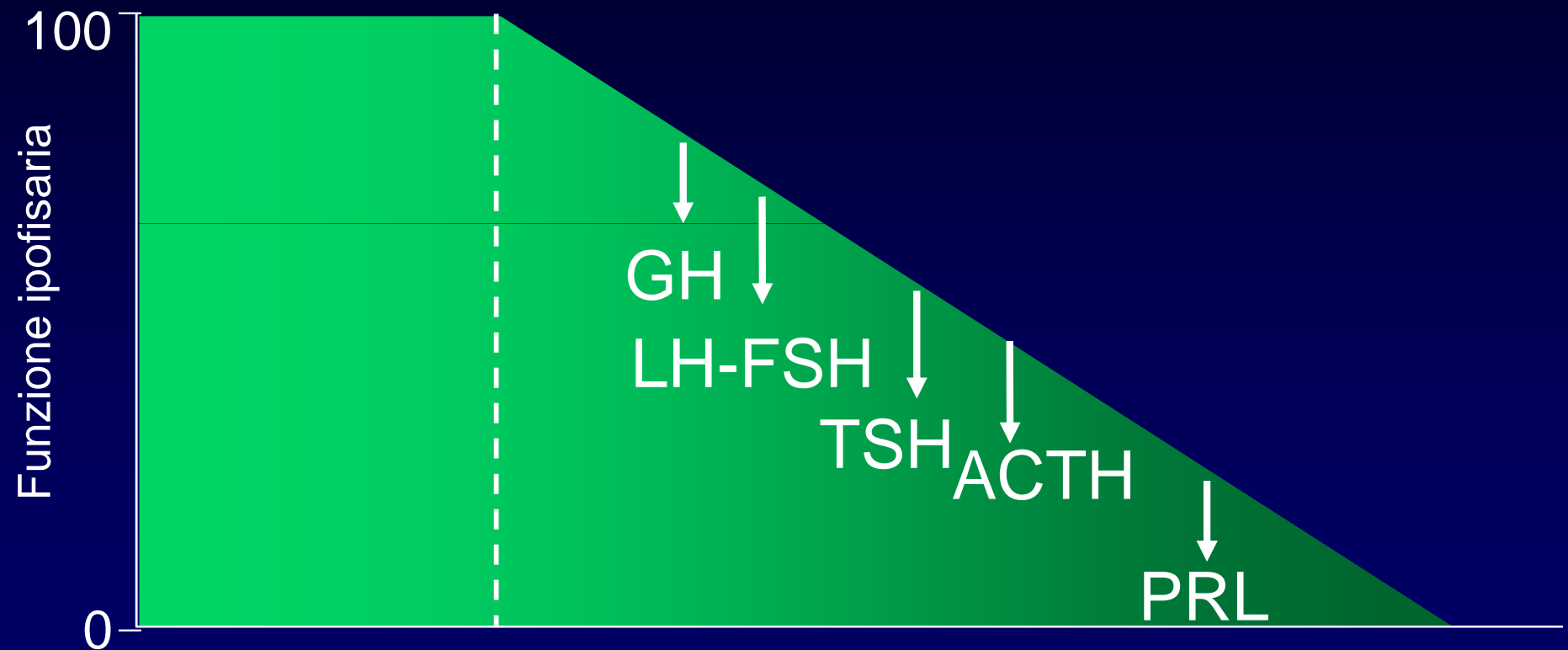
Nanismo ipofisario

Ipopituitarismo in età evolutiva

Deficit selettivo di
gonadotropine
(eunucoidismo)

Deficit di GH,LH, FSH
± di TSH, ACTH, ADH
(infantilonanismo)

insufficienza della
maggior parte degli
ormoni ipofisari anteriori
incluso l'STH (grave insuffi-
cienza del lobo
anteriore dell'ipofisi,
nanismo ipofisario),
proporzioni corporee normali,
iposviluppo gonadico
e genitale, gradi
variabili di ipotiroidismo
e di insufficienza
corticosurrenale, con o
senza diabete insipido

PARAMETRI DI VALUTAZIONE IPOFISARIA NELLA DIAGNOSTICA DELL'IPOPITUITARISMO

Funzione	Parametri clinici	Ormoni di base	Test dinamico
GH		GH, IGF-1	GHRH+arginina GHRH+piridostigmina ITT, etc.
LH-FSH	cicli mestruali libido, potenza	LH, FSH, estradiolo, testosterone	GnRH
TSH	tono psico-fisico	TSH, FT4	TRH
ACTH	cenestesi appetito, PA	ACTH, cortisolemia, cortisoluria	CRH
PRL	montata lattea	PRL	TRH
ADH	diuresi	(ADH)	assetamento

SCALA DI SUSCETTIBILITA' AL DANNO DELLE FUNZIONI ENDOCRINE DELL'ADENOIPOFISI

Acqua corporea

Totale: circa 60% del peso corporeo (40-50 litri)

Intracellulare:	**circa 67% dell’acqua totale**
Extracellulare:	**circa 33% dell’acqua totale**
Interstiziale:	**circa 23% dell’acqua totale**
Plasma:	**circa 7% dell’acqua totale**
Linfa:	**circa 2% dell’acqua totale**
Transcellulare:	**circa 1% dell’acqua totale**

Entrate giornaliere di acqua nell'adulto

	ml/24 ore
• **Alimenti**	**500-800**
• **Bevande**	**1000-1500**
• **Metabolica***	**350-400**
• **TOTALE**	**2500** (~5% dell'acqua totale)

*Ossidazione 1 g proteine=0.39 ml; 1 g amido=0.56 ml; 1 g grasso=1.07 ml

Perdite giornaliere di acqua nell'adulto

	ml/24 ore
• Urine	1500
• Cute	500
• Polmoni	400
• Feci	100
• TOTALE	2500 (~5% dell'acqua totale)

Obiettivi dell'omeostasi idrica

1. Mantenere costante l'osmolarità del liquido extra-cellulare e del plasma

2. Mantenere identica l'osmolarità extracellulare ed intracellulare

3. Mantenere trascurabile il gradiente di pressione idrostatica fra le cellule e il compartimento extracellulare

4. Mantenere costante il volume cellulare (soprattutto nel SNC)

S. ipertonica

S. ipotonica

Sofferenza
SNC

(Morte)

Alterazioni omeostasi idrica

Sindrome ipertonica

↑ $\frac{\text{soluti}}{\text{acqua}}$ entrate acqua < uscite acqua

↑ Na^+ ↑ Osm plasmatica

Sindrome ipotonica

↓ $\frac{\text{soluti}}{\text{acqua}}$ entrate acqua > uscite acqua

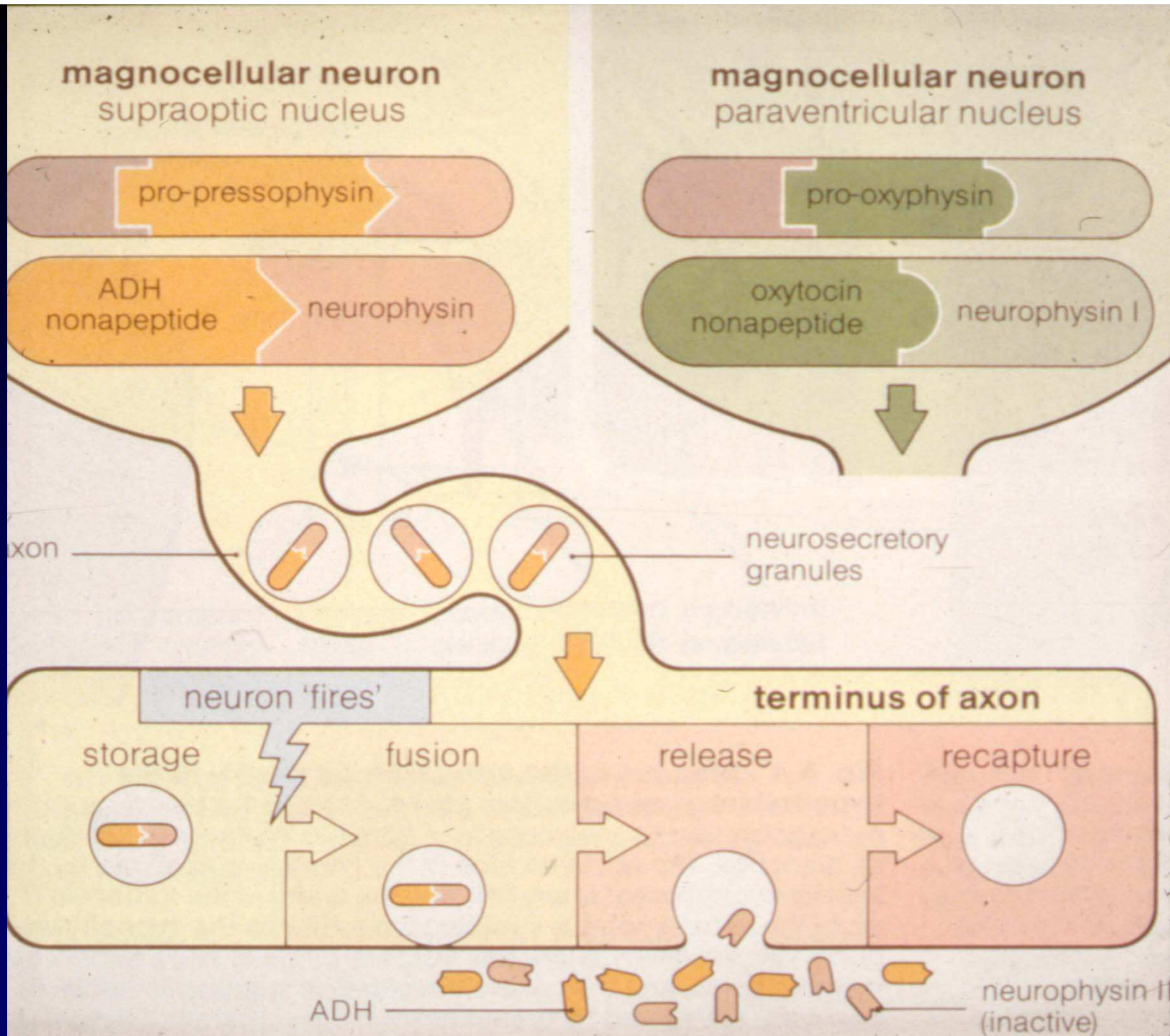
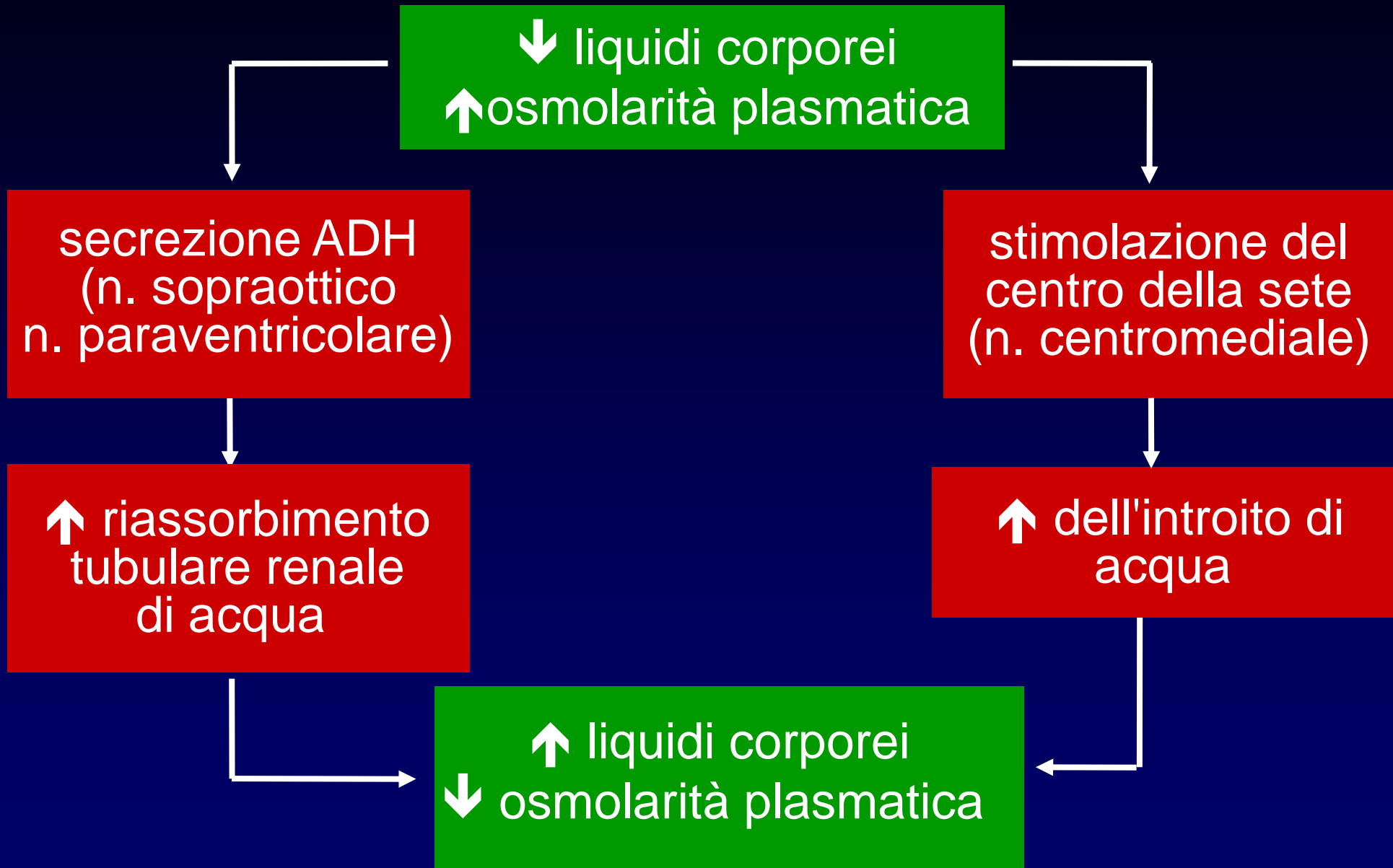
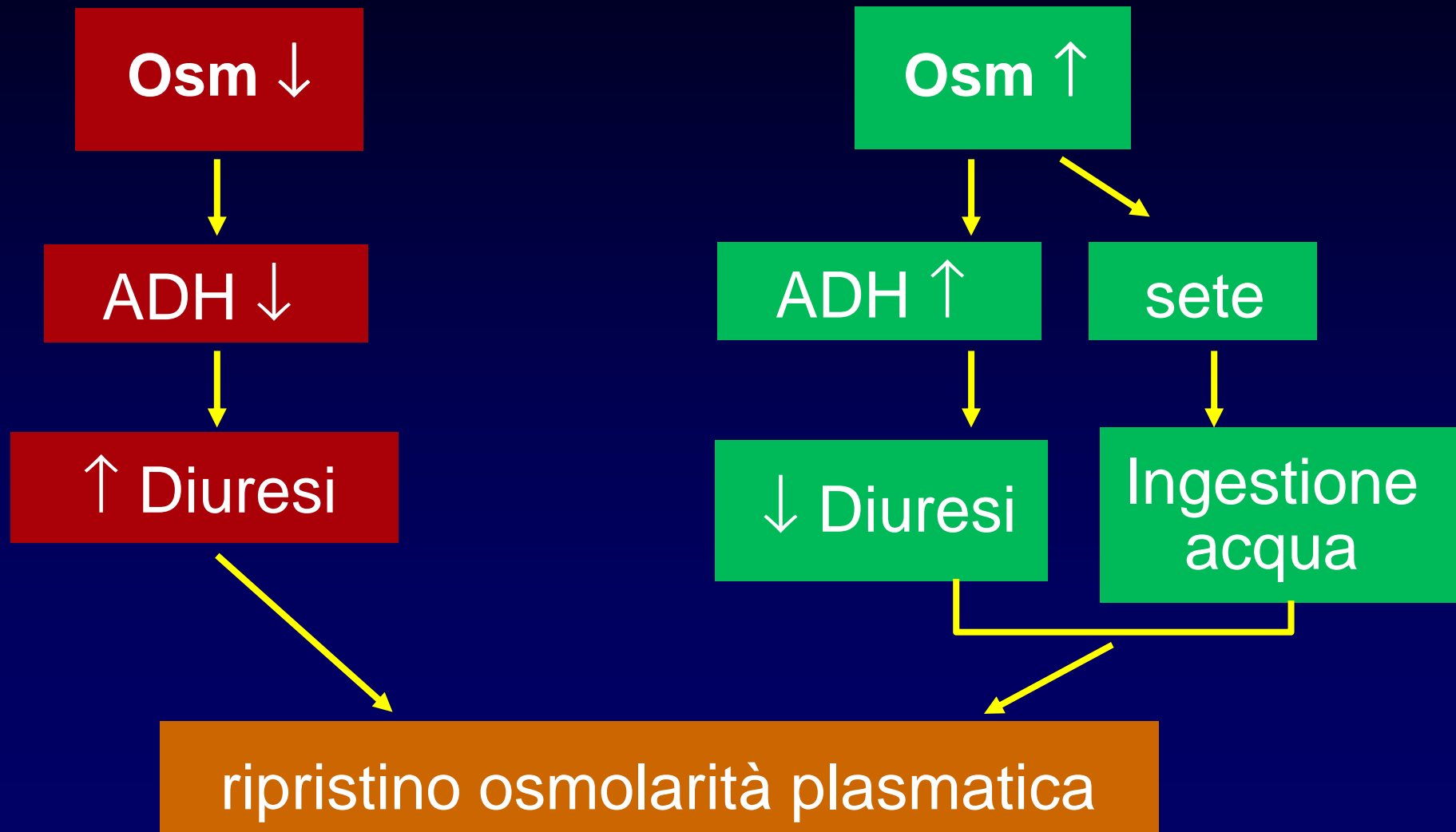
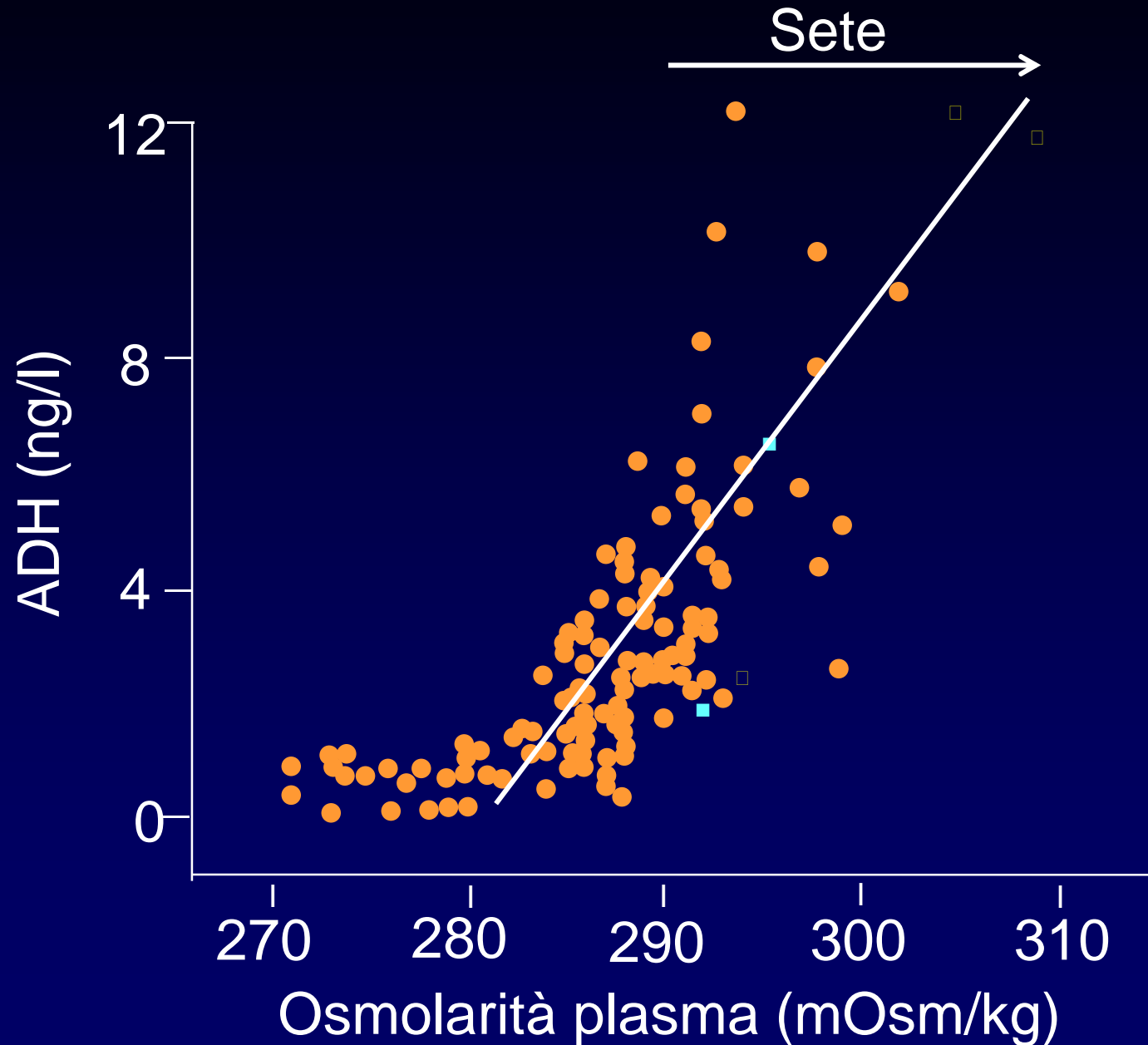
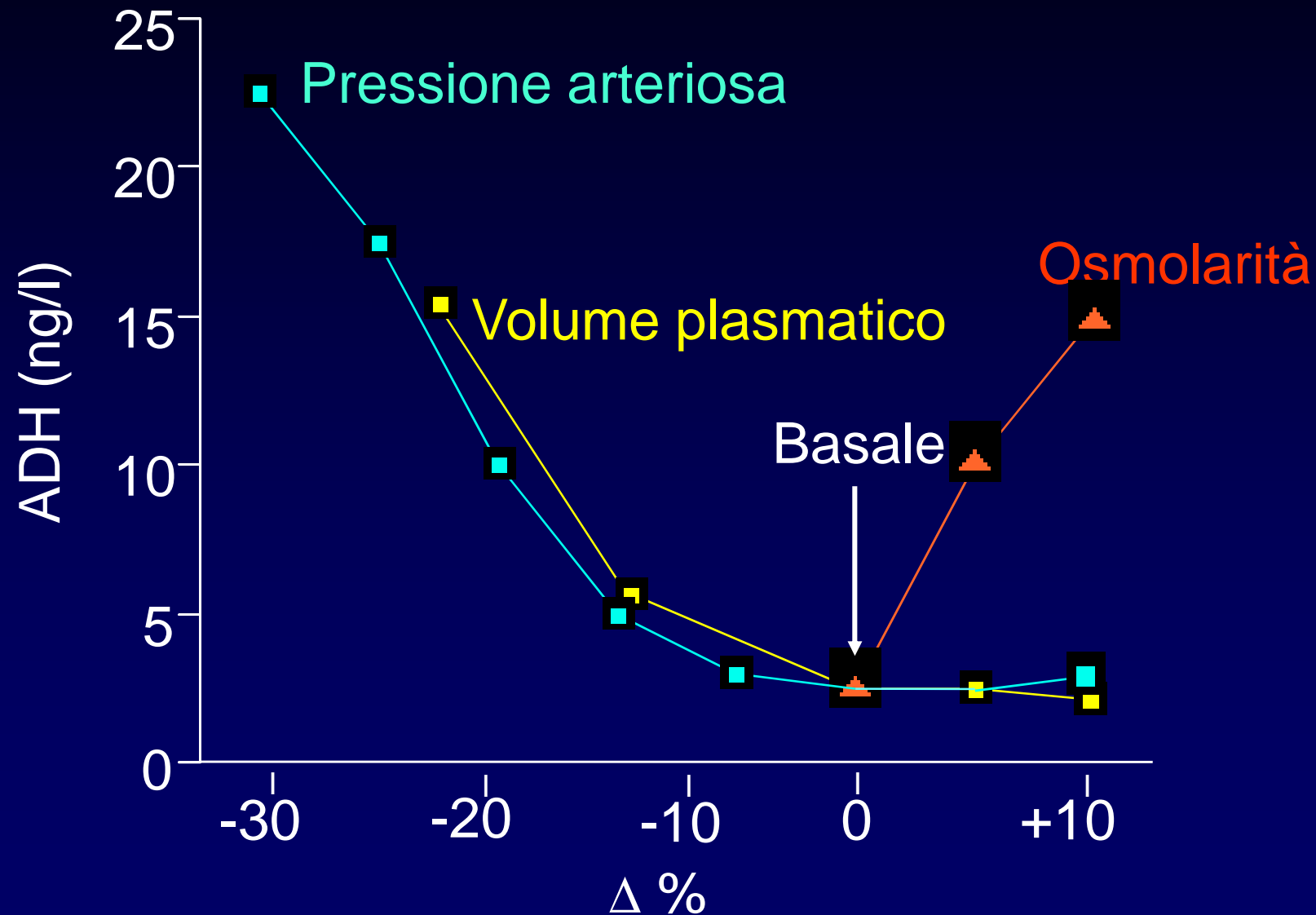
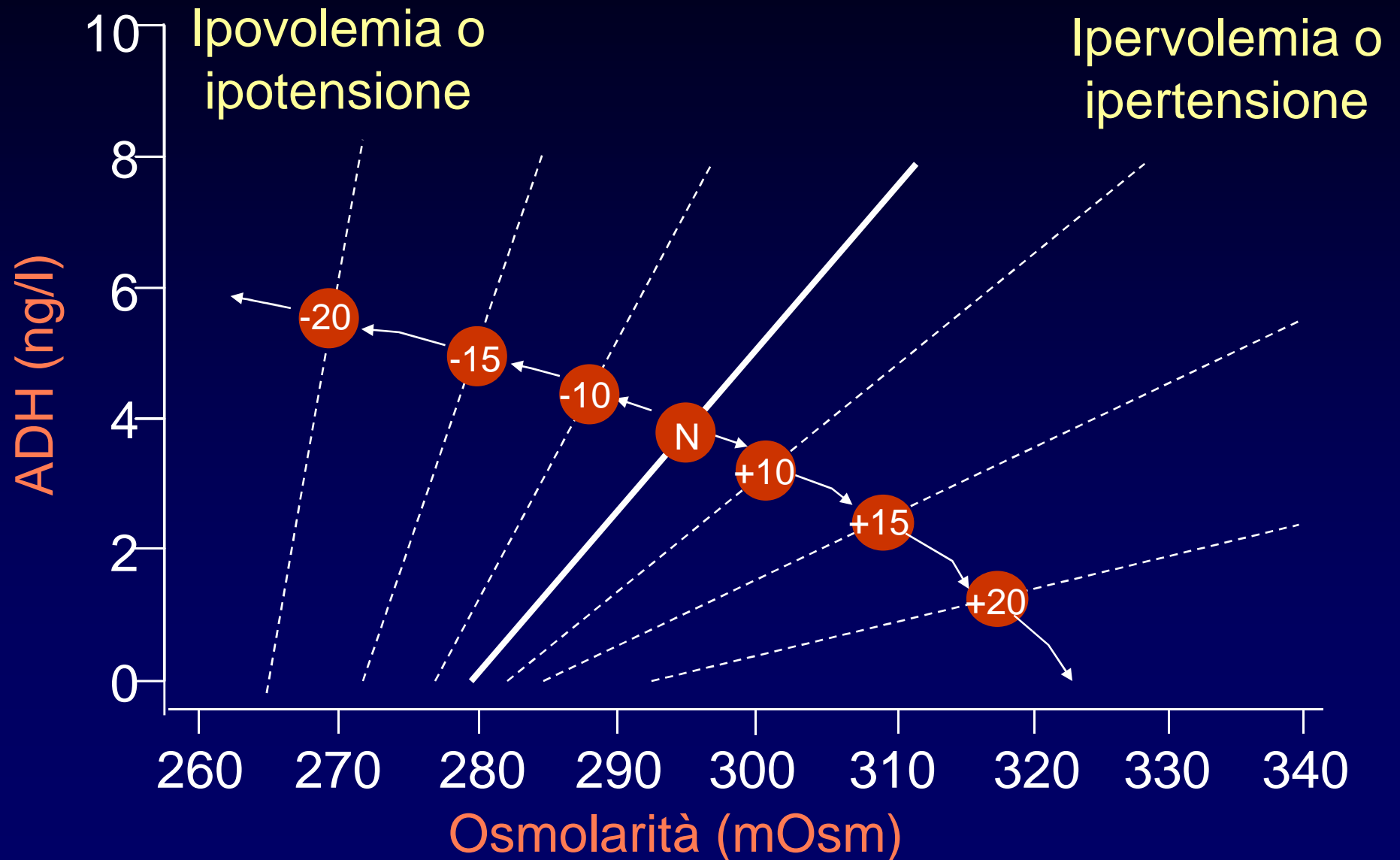
↓ Na^+ ↓ Osm plasmatica

Omeostasi idrica

- centro della sete (ipotalamo)
- ipotalamo/ipofisi (ADH o AVP)
- rene

INTERVENTRICULAR FORAMEN
THALAMUS
HYPOTHALAMIC SULCUS
PARAVENTRICULAR NUCLEUS
HYPOTHALAMIC AREA
SUPRA-OPTIC NUCLEUS
HYPOTHALAMO-HYPOPHYSIAL TRACT
TUBERO-HYPOPHYSIAL TRACT
SUPRA-OPTICO-HYPOPHYSIAL TRACT
MAMILLARY BODY
OPTIC CHIASM
HYPOPHYSIAL STALK
MEDIAN EMINENCE
NEURAL STALK
INFUNDIBULAR STEM
PARS TUBERALIS
PARS INTERMEDIA
NEUROHYPOPHYSIS
INFUNDIBULAR PROCESS
PARS DISTALIS
CLEFT
CONNECTIVE TISSUE (TRABECULA)
POSTERIOR LOBE
ANTERIOR LOBE

thirst centre
osmoreceptor
paraventricular nucleus
posteromedial nucleus
supraoptic nucleus
optic chiasm
vasomotor centre
nucleus of tractus solitarius
vagal nucleus
anterior pituitary
posterior pituitary
baroregulatory afferent fibres

magnocellular neuron
supraoptic nucleus
pro-pressophysin
ADH
nonapeptide
neurophysin
magnocellular neuron
paraventricular nucleus
pro-oxyphysin
oxytocin
nonapeptide
neurophysin I
xon
neurosecretory
granules
neuron 'fires'
terminus of axon
storage
fusion
release
recapture
ADH
(inactive)

Omeostasi idrica

Controllo dell'osmolarità plasmatica

Rapporto fra osmolarità plasmatica e secrezione di ADH (AVP)

Rapporti fra ADH, pressione arteriosa, volume plasmatico e osmolarità plasmatica

Influenza della pressione arteriosa e della volemia sulla relazione fra osmolarità plasmatica e ADH

Azioni dell’ADH

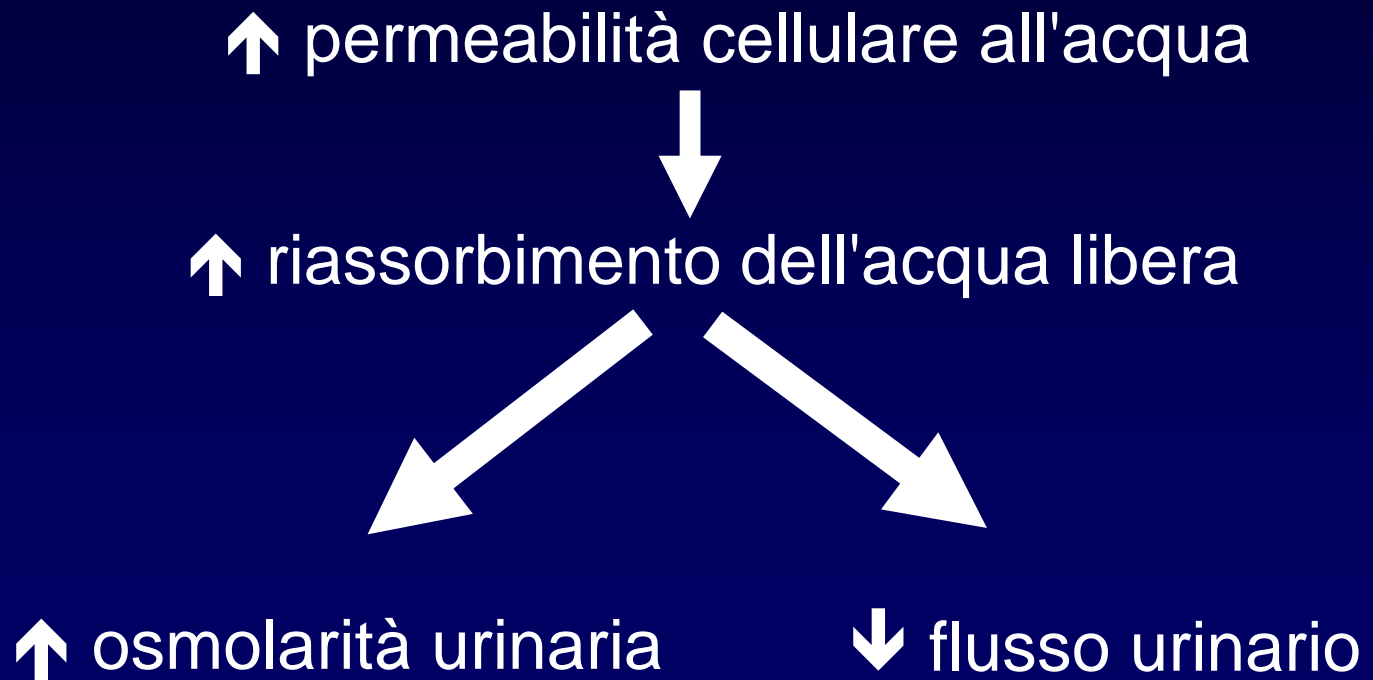
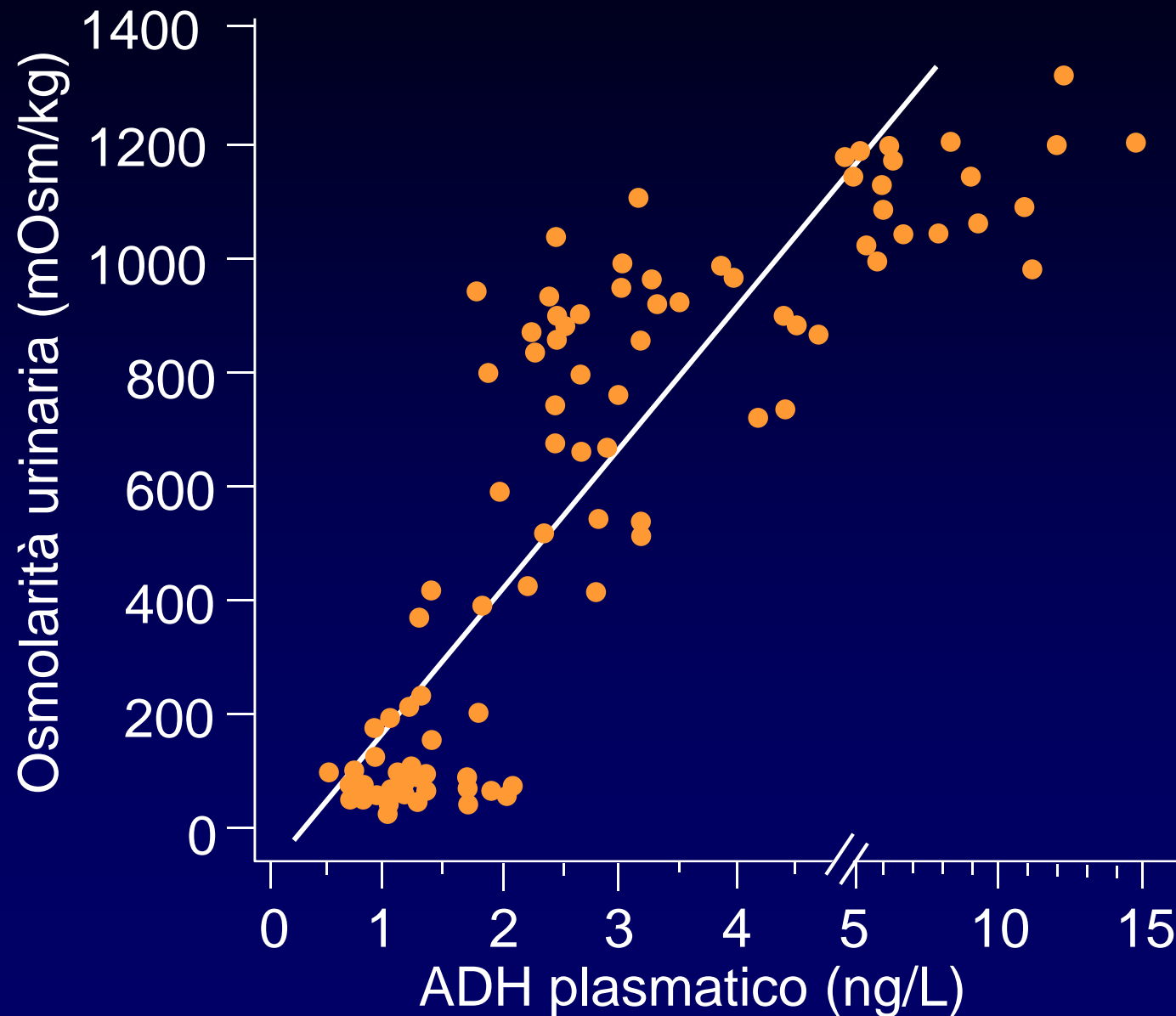
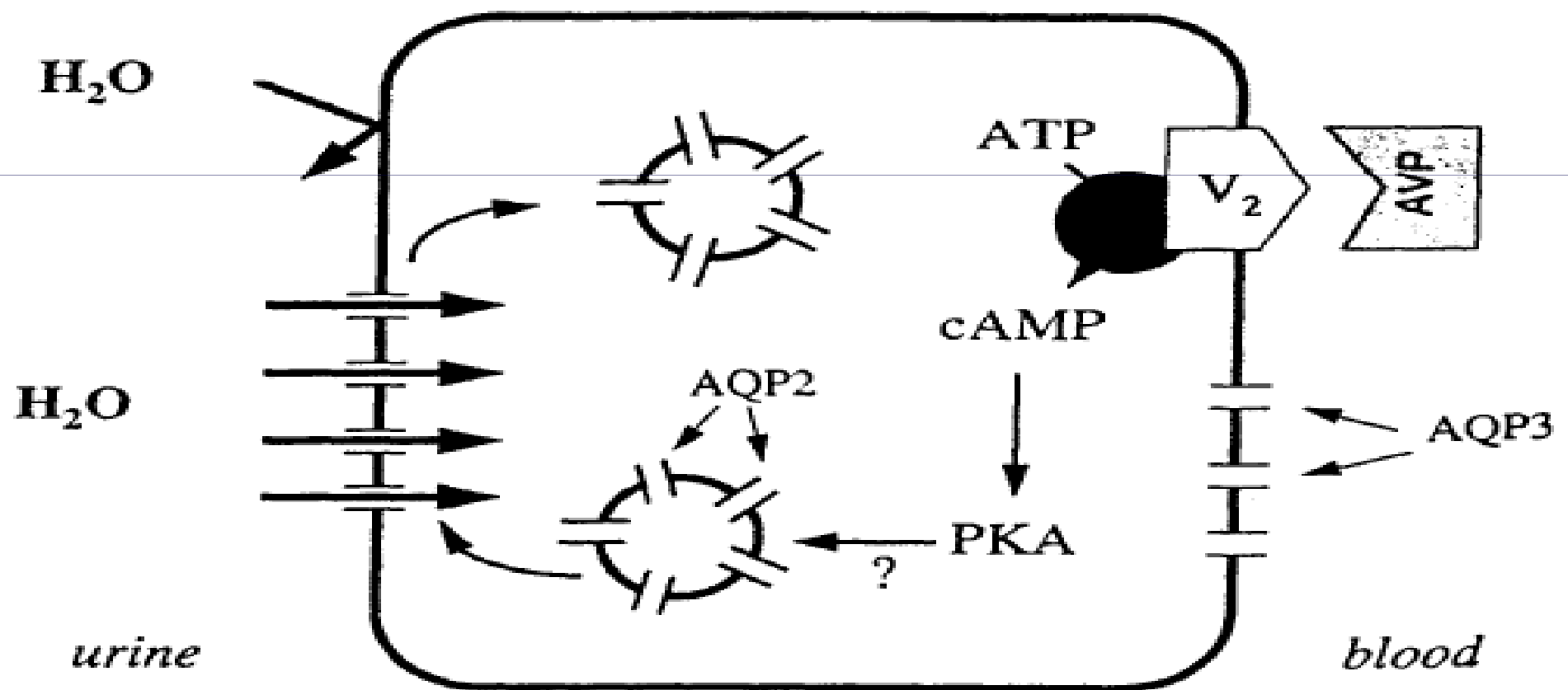
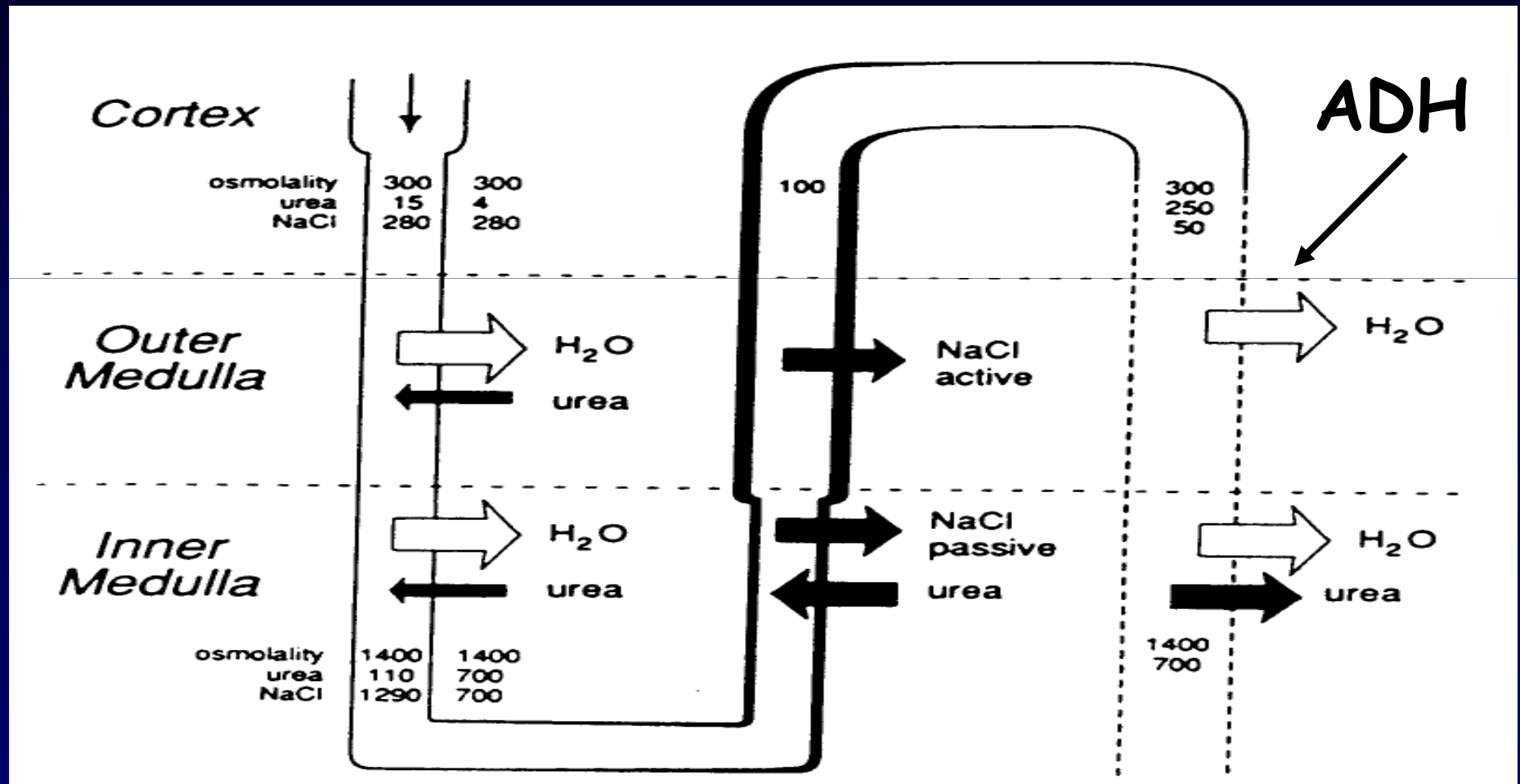
Azione primaria: antidiuretica (conservazione dell'acqua corporea)

Sede: rene (tubulo contorto distale e dotto collettore) (recettori V_2)

Meccanismo:

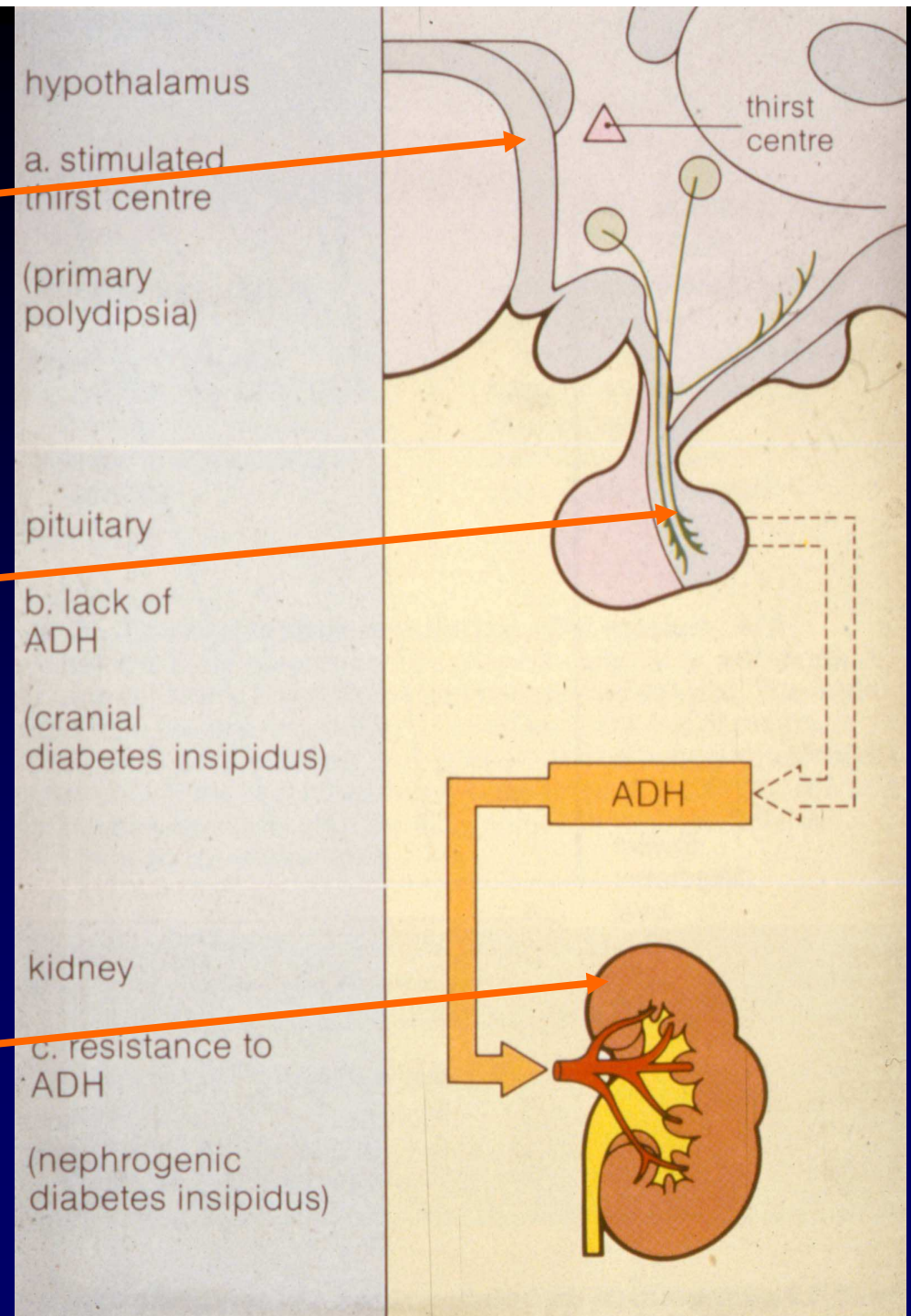
↑ permeabilità cellulare all'acqua

↑ riassorbimento dell'acqua libera

↑ osmolarità urinaria ↓ flusso urinario

Rapporti fra ADH e osmolarità urinaria

Azione dell'ADH sulle cellule tubulari renali

Azione selettiva dell'ADH sul nefrone

Sindromi poliuriche con normale escrezione di soluti (non osmotiche)

- Eccessivo introito di acqua
  - Polidipsia psicogena
  - Polidipsia da malattie ipotalamiche: istiocitosi X, sarcoidosi, traumi
  - Polidipsia indotta da farmaci (tioridazina, cloropromazina, anticolinergici)

- Inadeguato riassorbimento tubulare dell'acqua
  - Deficit di ADH
    - Diabete insipido neurogeno (centrale)
    - Inibizione della secrezione di ADH indotta da farmaci
  - Resistenza tubulare renale all'ADH
    - Diabete insipido nefrogeno congenito e familiare
    - Diabete insipido nefrogeno acquisito

Polidipsia primaria
Diabete insipido neurogeno
(centrale)
Diabete insipido nefrogeno
(periferico)
hypothalamus
a. stimulated
thirst centre
(primary
polydipsia)
thirst
centre
pituitary
b. lack of
ADH
(cranial
diabetes insipidus)
ADH
kidney
c. resistance to
ADH
(nephrogenic
diabetes insipidus)

Diabete insipido

Definizione

Condizione patologica caratterizzata da aumentato flusso di urine ipotoniche e polidipsia

Classificazione

- *D.I. neurogeno (o centrale o ipotalamico)*
  carenza assoluta o parziale di ADH

- *D.I. nefrogeno (o periferico)*
  ridotta o assente sensibilità renale all'azione dell'ADH

Genetica molecolare del diabete insipido

• Gene dell'ADH	Cromosoma 20; mutazioni a carico di SP e NP-II; diabete insipido centrale autosomico dominante
• Gene del recettore V2	Cromosoma X; diabete insipido nefrogeno familiare congenito recessivo
• Gene dell'AQP2	Cromosoma 12; diabete insipido nefrogeno familiare infantile autosomico recessivo (dominante)
• Gene non identificato	Diabete insipido nefrogeno familiare

Diabete insipido neurogeno

Familiare

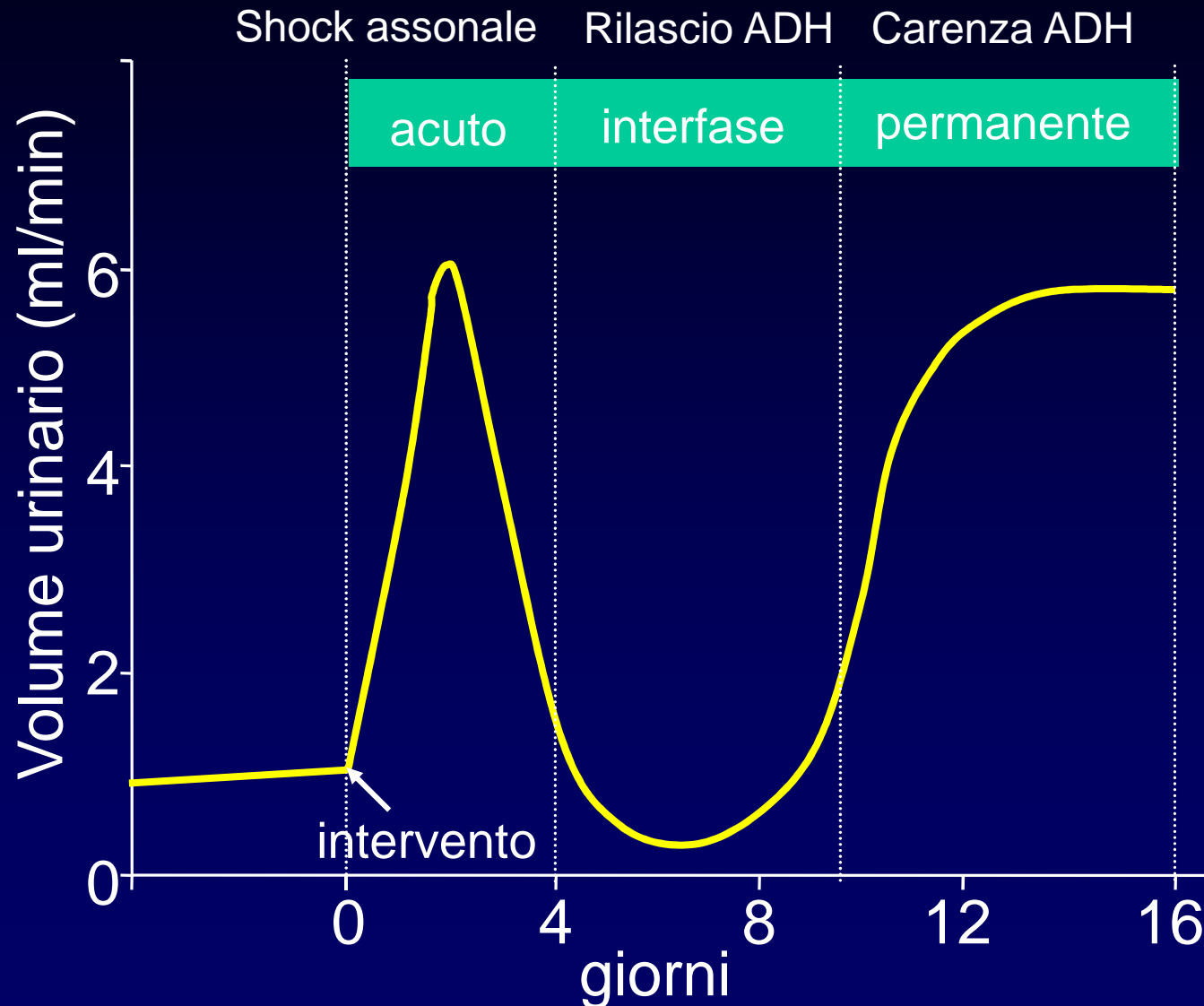
- isolato
- associato a diabete mellito, atrofia ottica, sordità, atonia vescicale (DIDMOAD)

Acquisito

- idiopatico (circa 50% dei casi)
- traumi o chirurgia
- tumori primitivi e secondari
- processi granulomatosi (istiocitosi, sarcoidosi, TBC)
- infezioni (meningite, encefalite)
- ischemia (apoplessia post-partum, ecc.)
- irradiazione
- autoimmunità (infundibolo-ipofisite linfocitaria)

Diabete insipido neurogeno

- transitorio
  - danno ipofisi posteriore con shock assonale
- permanente
  - danno grave (>80%) dei nuclei ipotalamici SO e PV
- trifasico
  - danno tratto sopraottico ipofisario (es. chirurgia ipofisi)

Risposta trifasica del volume urinario dopo danno chirurgico del tratto sopraottico-ipofisario

Diabete insipido neurogeno

- assenza di patologia renale

- mancata risposta agli stimoli osmotici
  (es. deprivazione idrica, salina ipertonica e.v.)

- ADH basso, ma normale risposta all'ADH
  (contrazione diuresi e aumento osmolarità urinaria)

Diabete insipido neurogeno (centrale)
Quadro clinico

- Insorgenza dei sintomi spesso brusca
- Poliuria (fino a 16-20 l/die), polidipsia, sete, nicturia
- Nel caso di lesioni del SNC, evidente sintomatologia specifica
- Se l’accesso all’acqua è libero, modesta iperosmolarità e ipernatremia
- Se l’accesso all’acqua è limitato, grave ipernatremia e iperosmolarità
- Encefalopatia ipertonica: irritabilità, atassia, sopore, coma, ipertermia, shock
- Ipostenuria persistente: peso specifico urinario ≤1005, osmolarità urinaria ≤200 mOsm/kg

Diabete insipido nefrogeno

Congenito

- familiare

Acquisito

- nefropatie croniche
- ipopotassiemia
- ipercalcemia
- patologia ostruttiva bilaterale
- sostanze nefrotossiche (litio, colchicina, ecc.)
- infarto renale con neovascolarizzazione (drepanocitosi)
- rene policistico
- denutrizione proteica

Diabete insipido nefrogeno familiare

(legato al cromosoma X)

- Inizio nell'infanzia
- Deficit post-recettoriale V_2 ubiquitario (non solo renale)
- Dilatazione del tratto urinario

Diabete insipido nefrogeno

- normale filtrato glomerulare
- ADH normale o aumentato
- mancata risposta agli stimoli osmotici
- mancata risposta all'ADH

Diabete insipido nefrogeno (periferico)
Quadro clinico

- Poliuria, polidipsia, ipernatremia, iperosmolarità plasmatica, ipoosmolarità urinaria, normale escrezione soluti
- Spesso negli adulti il quadro è più mite rispetto al diabete insipido centrale; diuresi di 6-8 l/die, ben compensata dalla polidipsia

NEI BAMBINI

- il quadro può essere misconosciuto
- l'ipernatremia ripetuta può causare danni mentali permanenti
- Può esservi progressione a dilatazione vescicale (>1 litro!), idrouretere, idronefrosi, e insufficienza renale

Diabete insipido centrale o nefrogeno

Urine

p.s. < 1005

Osm <200 mOsm/kg

Sangue

Osm normale o aumentata

(> 285 mOsm/kg)

Na^+ normale o aumentato

(>140 mEq/l)

Alterazioni delle vie urinarie nel diabete insipido

- Vescica ingrandita (> 1 lt)
- Idrouretere
- Idronefrosi

Polidipsia primaria
(Potomania)

- Spesso poliuria notevole (15-20 lt/die)
- Bassa osmolarità plasmatica (<285 mOsm/kg)
- Mancanza di nicturia (o riduzione notturna)
- Poliuria non costante

Polidipsia primaria
(Potomania)

Urine

p.s. basso (< 1010)
Osm <400 mOsm/kg

Sangue

Osm normale o ridotta
(< 285 mOsm/kg)

Na^+ normale o ridotto
(<135 mEq/l)

Poliuria non osmotica

Diagnosi differenziale

	D.I. Neurogeno	D.I. Nefrogeno	Polidipsia primaria
Osmolarità urinaria	↓	↓	↓
Osmolarità plasmatica	↑	↑	↓
Osmolarità urinaria dopo			
- lieve deplezione d'acqua	=	=	↑
- DDAVP e.v.	↑↑	=	↑
- salina ipertonica	=	=	↑
ADH plasmatico	↓	↑ =	↓↓

Test dell'assetamento (o di deprivazione idrica)

- No liquidi per 8 ore; eventualmente snacks
- Pesare il paziente ogni ora; interrompere il test se il peso scende più del 3% rispetto all'iniziale
- Raccogliere le urine prima e poi ad ogni ora per misurarne volume ed osmolarità
- Prelevare sangue prima e ad ogni ora per misurare osmolarità ed eventualmente ADH
- Paziente sotto osservazione per tutto il test (ricovero ordinario o DH)

Risposta all'ADH

- Dopo 8 ore di deprivazione idrica somministrare ADH (DDAVP) 40 µg per via nasale oppure 2 µg i.m.; il paziente può mangiare e bere
- Raccogliere le urine dopo 3 e 5 ore per misurarne il volume e l'osmolarità
- Prelevare sangue dopo 5 ore per misurare l'osmolarità
- Il paziente deve stare in osservazione per tutto il test

TEST DEPRIVAZIONE IDRICA + ADH (AVP)
U-Osm aumenta >2 volte
ADH aumenta U-Osm <10%
Normale
U-Osm aumenta poco
ADH aumenta U-Osm <10%
Polidipsia primaria
U-Osm aumenta <2 volte
ADH aumenta U-Osm >10%
diabete insipido centrale parziale
U-Osm non cambia
ADH aumenta U-Osm >50%
diabete insipido centrale completo
U-Osm non cambia
ADH non cambia U-Osm
diabete insipido nefrogeno

Soggetti normali non ospedalizzati
Soggetti ospedalizzati “normali”
Ipopituitarismo e tumori ipofisari
Diabete insipido neurogeno completo
Diabete insipido neurogeno parziale
Diabete insipido nefogeno
% cambio di Uosm dopo AVP i.m.
500
400
300
200
100
0
0
100
200
300
400
500
600
700
800
900
1000
1100
1200
1300
1400
1500
Massima Osm urinaria dopo assetamento (mOsm/kg)

Sindromi ipotoniche

- Polidipsia primaria

- Sindrome da inappropriata secrezione di ADH
  - primaria
  - farmacologica

- Ridotto apporto di soluti (Na^+) al segmento diluente (braccio ascendente ansa di Henle)
  - diuretici tiazidici
  - scompenso cardiaco
  - cirrosi epatica

Sindrome da inappropriata secrezione di ADH (SIADHS)

- Elevazione dell’ADH quando dovrebbe essere invece soppresso per l’ipoosmolarità
- Ipoosmolarità plasma/liquido extracellulare e iponatriemia
- 20-40% dei pazienti con ipoosmolarità plasmatica

SIADHS
Elementi diagnostici

- Ipoosmolarità plasmatica (<275 mOsm)
- Osmolarità urinaria inappropriatamente alta (>100 mOsm)
- Ipernatriuria in presenza di normale apporto di sodio ed acqua
- Euvolemia (criteri clinici)
- Funzione renale, surrenalica e tiroidea normali, nessun uso di diuretici

SIADHS
Fisiopatologia

- Aumentata sintesi e/o rilascio di ADH (iperstimolazione neuroni, reset del sistema osmostatico, ecc.)
- Produzione ectopica ADH
- Aumentata risposta renale all'ADH
- Attivazione recettori V_2 renali

SIADHS
Eziopatogenesi

- Neoplasie (secrezione ectopica ADH)
- Patologie del SNC (ipersecrezione ADH)
- Patologie respiratorie (entrambe)
- Farmaci (ipersecrezione o aumentato effetto)
- Altre cause

SIADHS
Eziologia

- Tumori
- Disordini del SNC
- Disordini polmonari
- Farmaci
- Altre cause

SIADHS
Tumori

- Carcinoma broncogeno (piccole cellule)
- Mesotelioma
- Timoma
- Carcinoma intestino
- Carcinoma pancreas
- Carcinoma utero
- Carcinoma naso-faringeo
- Leucemie

SIADHS
Disordini del SNC

- Tumori di ogni tipo
- Ascesso cerebrale
- Ematoma subdurale
- Encefalite, meningite
- Sclerosi multipla
- S. Guillain-Barré
- Trauma capitis
- Psicosi acuta
- Idrocefalo

SIADHS
Disordini polmonari

- Tubercolosi
- Polmonite
- Ascesso polmonare
- BPCO
- Ventilazione meccanica

SIADHS
Farmaci

- Stimolano ADH: fenotiazine, triciclici, nicotina

- Potenziano effetto ADH: ossitocina, inibitori sintesi prostaglandine

- Effetti misti o sconosciuti: ACEI, SSRIs, clorpropamide, omeprazolo, vincristina, ciclofosfamide, clozapina, clofibrato, carbamazepina, “ecstasy”

SIADHS
Altre cause

- AIDS
- Esercizio fisico strenuo (maratona, ecc.)
- Età senile
- Forma idiopatica

SIADHS
Quadro clinico

- Iponatremia e ipotonia plasmatica
- Sindrome da intossicazione di acqua (emergenza per Na<120 mEq/L)
  - Insorgenza acuta: irritabilità, confusione, letargia, convulsioni, coma, morte
  - Insorgenza cronica: anoressia, nausea, vomito, dolori addominali, cefalea
- Diagnosi: iponatremia + diluizione urinaria sub-massimale + normovolemia + normale funzione di tiroide, surrene, rene, fegato, cuore

Fine